

## СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ NH-(N'-R-БЕНЗИЛИДЕНГИДРАЗИНООКСАЛИЛ) АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

Л. М. Коркодинова, Е. Р. Курбатов, А. Ф. Газизова, В. В. Новикова

ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия»

Поступила в редакцию 07.11.2016 г.

**Аннотация.** Реакцией конденсации NH-гидразиноксалилантраниловой кислоты с ароматическими альдегидами в среде этанола в присутствии хлороводородной кислоты при перемешивании в течение 1 часа при температуре 18-20°C были получены NH-(N'-R-бензилиденгидразиноксалил) антраниловые кислоты. Исследована противомикробная активность и показана перспективность поиска веществ с противомикробной активностью в ряду N-ацилантраниловых кислот.

**Ключевые слова:** синтез, NH-(N'-R-бензилиденгидразиноксалил) антраниловые кислоты, противомикробная активность.

**Abstract.** NH-(N'-R-benzilidenhydrazinooxalyl) anthranilic acids were obtained by the condensation reaction of NH-hydrazinoxalil anthranilic acid with aromatic aldehydes in the medium of ethanol in the presence of hydrochloric acid with stirring for 1 hour at the 18-20°. Antimicrobial activity was investigated and prospects for the search of substances with antimicrobial activity in a series of N-acilanthranilic acids were shown.

**Keywords:** synthesis, NH-(N'-R-benzilidenhydrazinoxalyl) anthranilic acids, antimicrobial activity.

Широкий спектр фармакологического действия обусловлен различной структурной модификацией производных антраниловой кислоты, которые нашли применение в медицинской практике в качестве противовоспалительных, анальгетических, жаропонижающих и диуретических средств [1].

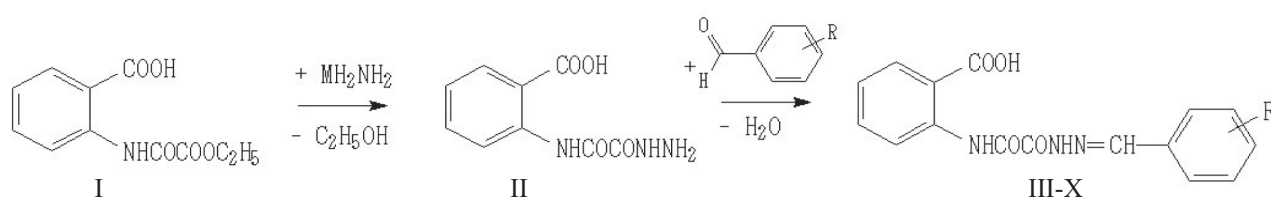
Особый интерес представляют производные N-замещенной антраниловой кислоты, в связи с их низкой токсичностью и многогранностью биологических эффектов [2-4].

С этой целью был осуществлен синтез NH-(N'-R-бензилиденгидразиноксалил)антраниловых кислот.

### МЕТОДИКИ ЭКСПЕРИМЕНТА

Реакцией переэтерификации NH-этоксиксалилантраниловой кислоты (I) гидразин гидратом в среде триметиламина при перемешивании в течение 1 ч при температуре 18-20°C была получена NH-гидразиноксалилантраниловая кислота (II). Путем последующей конденсации соединения II проведен синтез NH-(N'-R-бензилиденгидразиноксалил)антраниловых кислот (III-X). Алгоритм синтеза представлен на схеме.

Синтезированные соединения представляют собой белые или желтые кристаллические веще-



Схема

R=H (III); R=4-OH (IV); R=4-OCH<sub>3</sub> (V); R=2,4-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (VI); R=4-Cl (VII); R=4-Br (VIII); R=4-NO<sub>2</sub> (IX); R=3-NO<sub>2</sub> (X).

ства, нерастворимые в воде, спирте, ацетоне, хлороформе, растворимые в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, диоксане.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХИМИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных соединений записаны на Фурье-спектрометре фирмы Tesla BS-567A (рабочая частота 100 МГц) в  $\text{DMCO-d}_6$  (дейтерированном диметилсульфоксиде), внутренний стандарт – ГМДС. Ход реакций и чистоту соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Sorbfil в системе бензол-хлороформ-ацетон (9:1:1), пятна детектировали парами йода. Величина  $R_f$  лежит в интервале от 0.49 до 0.91.  $T_{\text{пл}}$  определяли на приборе М-565. Полученные данные обобщены и представлены в таблице 1.

*НН-Гидразиноксалилантраниловая кислота(II).*

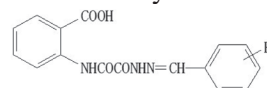
К 1 мл (0.0205 моль) гидразин гидрата добавляют 5 мл триметиламина и 3.0 г (0.0126 моль)  $\text{NH}$ -этоксиксалилантраниловой кислоты. Смесь перемешивают в течение 1 часа при температуре 18-20°C. Полученный продукт отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из этанола.

Выход 1.47 г (52%).  $T_{\text{пл}}=202-204$  °C. ЯМР  $^1\text{H}$ -спектр,  $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 5.5-6.7 с (2H,  $\text{NH}_2$ ); 5.1 т (1H, NH); 7.0-8.6 м (4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 12.7 с (1H,  $\text{NHCOCO}$ ).

*НН-(N-бензилиденгидразиноксалил)-антраниловая кислота (III)*

0.3 г (0.0134 моль)  $\text{NH}$ -гидразиноксалилантраниловой кислоты (II) растворяют в 5 мл

этанола, добавляют 1 каплю концентрированной хлороводородной кислоты и 0.4 г (0.0038 моль) бензальдегида. Выдерживают в течение 1 часа при температуре 18-20°C. Добавляют 20 мл воды, нейтрализуют гидрокарбонатом натрия до  $\text{pH}=5$ , отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из смеси диметилформамида и воды (1:1). Выход 0.2 г (51%).  $T_{\text{пл}}=267-269$  °C. ЯМР  $^1\text{H}$ -спектр,  $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.: 7.0-8.7 м (10H, CH,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 12.4 с (1H, CONH); 12.6 с (1H,  $\text{NHCOCO}$ ). Соединения IV-X получены аналогично.



## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Бактериостатическую активность по отношению к штаммам *S. aureus* ATCC 6538-P и *E. coli* ATCC 25922 определяли по методу двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде. Диметилформамид использовался в качестве растворителя для исследуемых соединений. Посевы различных концентраций испытуемых соединений производили в мясопептонный бульон ( $\text{pH}=7.0$ ). Микробная нагрузка составила 250000 микробных тел на 1 мл.

Одновременно проводили контрольный опыт, через 18-20 ч термостатирования при температуре 37°C и фиксировали результат. Минимальные подавляющие концентрации определили для всех исследуемых соединений. Результаты обобщены и представлены в таблице 2.

Таблица 1

*Физико-химические и спектральные характеристики НН-(N'-R-бензилиден- гидразиноксалил) антраниловых кислот*

№ п/п	R	$T_{\text{пл}}$ , °C	Выход, %	ЯМР $^1\text{H}$ (DMCO), $\delta$ , м.д.
III	H	267-269	51	7.0-8.7 м (10H, CH, $\text{C}_6\text{H}_4$ , $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 12.4 с (1H, CONH); 12.6 с (1H, $\text{NHCOCO}$ )
IV	4-OH	258-260	81	6.6-8.7 м (9H, CH, $2\text{C}_6\text{H}_4$ ); 12.1 с (1H, CONH); 12.5 с (1H, $\text{NHCOCO}$ )
V	4-OCH <sub>3</sub>	254-256	64	3.8 с (3H, OCH <sub>3</sub> ); 6.8-8.7 м (9H, CH, $2\text{C}_6\text{H}_4$ ); 12.2 с (1H, CONH); 12.5 с (1H, $\text{NHCOCO}$ )
VI	2.4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	252-254	49	3.8 с (6H, $2\text{OCH}_3$ ); 6.5 с (1H, CH); 7.1-8.9 м (7H, $\text{C}_6\text{H}_4$ , $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 12.2 с (1H, CONH); 12.5 с (1H, $\text{NHCOCO}$ )
VII	4-Cl	288-289	76	7.0-8.7 м (9H, CH, $2\text{C}_6\text{H}_4$ ); 12.4 с (1H, CONH); 12.6 с (1H, $\text{NHCOCO}$ )
VIII	4-Br	282-284	59	7.1-8.6 м (9H, CH, $2\text{C}_6\text{H}_4$ ); 12.4 с (1H, CONH); 12.6 с (1H, $\text{NHCOCO}$ )
IX	4-NO <sub>2</sub>	300-302	48	7.1-8.7 м (9H, CH, $2\text{C}_6\text{H}_4$ ); 12.6 с (2H, CONH, $\text{NHCOCO}$ )
X	3-NO <sub>2</sub>	313-315	53	7.0-8.8 м (9H, CH, $2\text{C}_6\text{H}_4$ ); 12.6 с (2H, CONH, $\text{NHCOCO}$ )

Таблица 2  
Противомикробное действие NH-(N'-R-бензилиденгидразиноксалил)-антраниловых кислот

Соединение	Противомикробная активность, МПК, мкг/мл	
	S. aureus	E.coli
II	500	500
III	125	500
IV	500	500
V	1000	1000
VI	1000	1000
VII	500	500
VIII	250	500
IX	1000	1000
X	500	1000
Диоксидин	62.5-1000	3.9-62.5

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Установлено, что исследованные NH-(N'-R-бензилиден-гидразиноксалил)-антраниловые кислоты проявляют угнетающее действие на рост микроорганизмов: в концентрации 125-1000 мкг/мл по отношению к золотистому стафилококку и 500-1000 – к кишечной палочке. Исходное соединение NH-гидразиноксалилантраниловая кислота (II) проявляет умеренную противомикробную активность в отношении S. aureus и E. Coli, минимальная ингибирующая концентрация (МПК) составила 500 мкг/мл в отношении к обоим штаммам. Полученная NH-(N-бензилиденгидразиноксалил)антраниловая кислота (III) сохраняет средний уровень противомикробной активности в отношении E. coli и в 2 раза активнее в сравнении с исходной кислотой в случае с S. aureus. Введение в четвертое положение N-бензилиденового фрагмента фенольного гидроксила соединения IV и атома хлора вещества VII противомикробная активность аналогична действию исходного вещества II. При замене в четвертом положении N-бензилиденового фрагмента атома хлора соединения VII на бром

вещества VIII происходит увеличение активности в отношении S. aureus в 2 раза. При перемещении нитрогруппы N-бензилиденового фрагмента с четвертого положения (IX) в третье положение (X) наблюдается умеренная противомикробная активность в отношении S. aureus (500мкг/мл) и сохраняется противомикробная активность в отношении к E. coli на уровне исходного соединения II.

Таким образом, NH-(N'-R-бензилиденгидразиноксалил) антраниловые кислоты являются перспективным классом соединений для поиска веществ с противомикробным действием.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства : пособие для врачей. В 2 т. Т. 2. / М.Д. Машковский. 14 изд., перераб., испр и доп. — М.: Новая волна, 2000. — 608с.
2. Пат. 2170726 РФ. N-аллил (3'-хлорбутен-2,'-ил)-N-ацетилантраниловые кислоты, проявляющие противовоспалительную активность / Л.М. Коркодинова, М.Ю. Васильева, Л.Г. Марданова [и др.]; Перм. гос. фармацев. акад. — №99126206; заявл. 14.12.99; опубл. 20.07.2001 — 2с.
3. Синтез, гемостатическая и противомикробная активность натриевых солей N-ацил-5-бром (3,5-дибром) антраниловых кислот / К.В. Андрюков [и др.] // Хим. - фарм. журн., — 2011. — Т. 45, №1. — С. 14-16.
4. Пат. 2294324 РФ. Натриевая соль N-хлорацетил-5-бром-антраниловой кислоты, проявляющая гемостатическую активность / Андрюков К.В., Курбатов Е.Р., Исмаилова Н.Г., Коркодинова Л.М., Сыропятов Б.Я.// Перм. гос. фармацев. акад. Зарегистрирован в Гос. реестре изобретений — 25.05.2005

Пермская Государственная Фармацевтическая Академия

Коркодинова Л. М., доктор фармацевтических наук, профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии

Курбатов Е. Р., доктор фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии  
E-mail: kurbatov@pfa.ru

Perm State Pharmaceutical Academy

Korkodinova L. M., doctor of pharmaceutical sciences, the manager by the chair of pharmaceutical chemistry of rte internal teaching

Kurbatov E. R., doctor of pharmaceutical sciences, associate professor of chair of pharmaceutical chemistry  
E-mail: kurbatov@pfa.ru

*Синтез, свойства и противомикробная активность*

*Газизова А. Ф., аспирант кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения  
E-mail: asiya\_gazizova@mail.ru*

*Gazizova A. F., post-graduate student of the chair of pharmaceutical chemistry of the internal teaching  
E-mail: asiya\_gazizova@mail.ru*

*Новикова В. В., кандидат фармацевтических наук, доцент, зав. кафедрой микробиологии*

*Novikova V. V., candidate of pharmaceutical sciences, associate professor, the manager by the chair of microbiology*